



Title	Glucocorticoids attenuate the sensitivity of glucocorticoid-resistant lymphoid cells to doxorubicin via reduction in OCTN2(内容・審査結果要旨)
Author(s)	赤井畑, 美津子
Citation	
Issue Date	2020-03-24
URL	http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/1088
Rights	Fulltext: © Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2019. This version of the article has been accepted for publication, after peer review (when applicable) and is subject to Springer Nature's AM terms of use, but is not the Version of Record and does not reflect post-acceptance improvements, or any corrections. The Version of Record is available online at: https://doi.org/10.1007/s11010-019-03549-0
DOI	
Text Version	ETD

論文内容要旨

しめい 氏名	あかい はた みつこ 赤井 畑 美津子
学位論文題名	Glucocorticoids attenuate the sensitivity of glucocorticoid-resistant lymphoid cells to doxorubicin via reduction in OCTN2 (グルコルチコイドはOCTN2減少を介してグルコルチコイド抵抗性リンパ系細胞のドキソルビシン感受性を減弱させる)

グルコルチコイド (Glucocorticoid: GC) はリンパ系腫瘍細胞に対して殺細胞作用があるため、小児急性リンパ性白血病や悪性リンパ腫の寛解導入療法では、prednisolone (PSL) または dexamethasone (DEX) が約 1 週間先行投与され、その後 vincristine (VCR)、doxorubicin (DOX) 等の抗がん剤と共に継続投与される。GC 先行投与後に残存腫瘍細胞が多い GC 抵抗例は、残存腫瘍細胞が少ない反応良好例に比べて予後不良である。しかし GC 投与が、GC 抵抗性リンパ系腫瘍細胞の抗がん剤感受性にどのような影響を与えるのか、薬物トランスポーターの発現をどのように変化させるのか、は明らかではない。そこで、GC が GC 抵抗性リンパ系腫瘍細胞の VCR、DOX 感受性に与える影響、薬物トランスポーター発現に与える影響を検討した。

リンパ系細胞株 Raji と非リンパ系細胞株 HL60 は、いずれも GC 抵抗性細胞で、薬物取り込みトランスポーターとして OCT1、OCTN1、OCTN2 を発現していた。両細胞株を DEX 存在下で 7 日間培養した後、更に 3 日間 VCR または DOX を加えて培養したところ、Raji では VCR 及び DOX の IC50 が有意に増加していたが、HL60 ではいずれの IC50 も変化しなかった。また、Raji では DEX 存在下で 7 日間培養した時点で、上記のトランスポーターのうち OCTN2 の mRNA 及び蛋白が減少していたのに対し、HL60 ではいずれのトランスポーター発現にも変化は認められなかった。更に、DEX の代わりに PSL を投与して、Raji を培養した場合、VCR の IC50 は変化しなかったものの、DOX の IC50 の増加と OCTN2 mRNA の減少が観察された。薬物排泄トランスポーター発現量は、DEX でも PSL にでも有意に変化しなかったことから、GC による Raji の DOX 感受性低下に OCTN2 の減少が関与している可能性が示唆された。Raji に OCTN2 に対する siRNA を導入して VCR または DOX 存在下で培養すると、VCR の IC50 は変化しなかったが DOX の IC50 は有意に増加した。以上より、GC 抵抗性の Raji に対して、GC は OCTN2 の減少を介して DOX に対する感受性を低下させると考えられた。本研究により、GC 抵抗例では、7 日間の先行投与後も継続される GC 投与が、抗がん剤による化学療法の効果を減弱させる可能性が示唆された。

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

令和2年1月22日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

「審査結果要旨」

氏名：赤井畑 美津子

学位論文題名：Glucocorticoid attenuate the sensitivity of glucocorticoid-resistant lymphoid cells to doxorubicin via reduction of OCTN2 (グルココルチコイドは OCTN2 減少を介してグルココルチコイド抵抗性リンパ系細胞のドキソルビシン感受性を減弱させる)

小児リンパ系腫瘍にはグルココルチコイド (Glucocorticoid: GC) の7日間先行投与に引き続き殺細胞性抗がん剤を投与する治療戦略がとられる。これまでの臨床経験から、GCの先行投与後に腫瘍細胞が残存している、即ちGC抵抗性の

リンパ系腫瘍はその後の抗がん剤治療への反応性も乏しく予後不良であることが知られている。今回学位申請者は、薬剤取り込みトランスポーターに着目してリンパ系腫瘍細胞の抗がん剤耐性機序の解明を試みた。その結果 GC に治療抵抗性を示す悪性リンパ腫 Raji 細胞においては、GC の暴露を受けると薬剤取り込みトランスポーターorganic cation/carnitine transporter 2 (OCTN2) の発現が減弱することと、それに伴い Raji 細胞は抗がん剤への感受性が減弱することが示された。これらより、GC による治療で腫瘍細胞における OCTN2 の発現が減弱することで細胞内に流入する抗がん剤量が減少し、結果としてリンパ系腫瘍の治癒率が低下することが伺えた。審査会では、使用した細胞の種類が少ない、実際に GC 治療後に Raji 細胞内の抗がん剤量が減少していることが示せていない、GC 投与により発現低下した OCTN2 を再び Raji 細胞に強制発現させると抗がん剤への感受性が復活するするのか、OCTN2 が発現低下する機序が明らかにされていない、患者白血病細胞で同様の現象が生じているのか明らかでない等、不十分な点がいくつか指摘されたが、それらに対して今後の研究計画が明確に述べられた。また、審査会では議論の時間が十分でなかったため、後日副査から英語で質問がよせられたがそれらにも誠意をもって英語で回答がなされた。

本研究は難治リンパ系腫瘍に対する今後の治療戦略を考えるうえで、一つの重要なアイデアを提供する意義あるものと評価する。今後 GC により OCTN2 が

発現低下する機序を明らかにし、それを標的とした創薬開発にも期待が寄せられる。上記を鑑みて、本研究は学位授与に値すると判断する。

論文審査委員 主査 池添隆之

副査 池田和彦

副査 ケネス E.ノレット